

Aus der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses rechts der Isar, München
Vorstand: Prof. Dr. Georg Maurer

**Die Diagnose und Therapie des Mamma-Carcinoms
unter besonderer Berücksichtigung
der Heilungsergebnisse
des Krankenhauses rechts der Isar, München,
in den Jahren 1950-1957**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt
und einer hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von
GERTRUD WESTHUES
aus München

München 1958

Druck: J. Gotteswinter, München 2, Amalienstr. 11

Aus der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses rechts der Isar, München

Vorstand: Prof. Dr. Georg Maurer

**Die Diagnose und Therapie des Mamma-Carcinoms
unter besonderer Berücksichtigung
der Heilungsergebnisse
des Krankenhauses rechts der Isar, München,
in den Jahren 1950-1957**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

in der gesamten Medizin

verfaßt

und einer hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

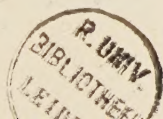
vorgelegt von

GERTRUD WESTHUES

aus München

München 1958

Druck: J. Gotteswinter, München 2, Amalienstr. 11



Mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Korreferent: Prof. Dr. E. K. Frey

Referent: Prof. Dr. Georg Maurer

Dekan: Prof. Dr. Kurt Kolle

Tag der mündlichen Prüfung 11. IX. 58.

Die Aetiologie des Mamma-Carcinoms

Unter den weiblichen Brustdrüsenerkrankungen nehmen die malignen Tumoren mit 82—86 Prozent den größten Raum ein. Nach dem Uteruscarcinom ist das Mammacarcinom die häufigste Krebserkrankung der Frau.

Die Gründe hiefür anzugeben, ist von den verschiedensten Autoren versucht worden. So hat man Hypothesen über Keimverlagerung, Entwicklungsstörungen, Änderungen des organischen Baues und der Funktionen, die unter dem Einfluß von Pubertät, Menstruation, Gravidität Laktation und Involution der Brustdrüse betreffen, ebenso dafür verantwortlich gemacht, wie exogene Schäden, z. B. akute oder chronische Traumen, entzündliche Prozesse oder Berührungen mit sogenannten carcinogenen Substanzen. Auch die Mastitis kann als präcanceröse Erkrankung eine Rolle spielen.

Der Einfluß der geschlechtlichen Hormone auf die Entstehung des Brustkrebses ist sicher von Wichtigkeit, wie Statistiken beweisen (Roffo, Lanz-Claypon, Peller). Die Frage der Disposition und Vererbbarkeit ist noch nicht restlos geklärt.

Die Formen des Mamma-Carcinoms

Schon in früheren Zeiten hat man sich bemüht, die pathologisch-anatomischen Arten des Mamma-Carcinoms zu differenzieren. Durch Vergleiche zwischen den histologischen Präparaten und dem klinischen Verhalten der einzelnen Tumoren war man in der Lage, scharfe Trennungen vorzunehmen, die später auch die Therapie beeinflussen.

Für die Beschreibung der histologischen Formen des Mamma-Carcinom mögen die Angaben von Adair als Grundlage dienen:

1. Scirrhus. Er befällt vorwiegend ältere Frauen. Die Malignität ist verhältnismäßig gering, Metastasen treten spät auf und die Prognose ist ungefähr ähnlich der beim Adeno- und medullären Carcinom.
2. Adeno-medulläres Carcinom. Die Haut ist im Gegensatz zum Scirrhus, bei dem sie eingezogen ist, vorgewölbt, es treten gerne Ulcerationen auf und Nekrosen. Die Prognose ist nicht ungünstig.

Eine Abart vom Adenomedullären Carcinom ist das Schweißdrüsen-Carcinom, das die peripheren Teile der Brust befällt und acidophile Zellen aufweist.

3. Das Comedo-Carcinom wird im Frühstadium leicht mit einer Mastitis verwechselt. Es ist nicht scharf begrenzt, wuchert in den Milchgängen und im späteren Stadium entsteht eine „Peau d'orange“. Die Prognose ist gut.

4. Nicht leicht zu diagnostizieren ist auch das entzündliche Carcinom, denn es ruft Hauterscheinungen hervor, die ähnlich einem Erysipel sind und es wird daher oft für ein solches gehalten. Die Prognose dieser Form ist schlecht, eine Operation nicht zu empfehlen. Die geeignete Therapie sind Röntgenbestrahlungen.

5. Das anaplastische Carcinom macht sich erst durch Wirbelmetastasen bemerkbar. Es ist eine rein mikroskopische Form, befällt beide Brüste meist sehr junger Frauen. Die Prognose ist denkbar schlecht.

6. Der Morbus Paget bringt große, vakuolige Zellen hervor, die sogenannten Paget-Zellen. Es ist bis heute nicht geklärt, ob es sich um ein atypisches Plattenepithel-Carcinom, ein Milchgangs- oder ein Comedo-Carcinom handelt, ob es aus der Tiefe in die Haut oder umgekehrt infiltriert. Manche Autoren (z. B. A d a i r) meinen, daß zwei maligne Prozesse nebeneinander herlaufen. Die Prognose ist relativ günstig, solange die Axilla nicht befallen ist.

Beim Vergleich von verschiedenen Statistiken über die prozentuale Verteilung der einzelnen histologischen Formen steht der Scirrhus bei weitem an der Spitze mit 40 bis 50 Prozent. Wichtiger als die histologische Form scheint für die Prognose jedoch die Abhängigkeit des Tumorstadiums von der allgemeinen Abwehrlage des Tumorträgers. Darüber ist bis heute nicht viel bekannt, so daß keine prognostischen Schlüsse gezogen werden können.

Die Diagnose

Bekanntlich hängt die Prognose des Brustkrebses von der frühzeitigen Stellung der Diagnose ab. Es wurden deshalb schon vor Jahren Versuche unternommen, durch eine entsprechende Aufklärung die Allgemeinheit auf die Gefahr hinzuweisen, die dieses Leiden darstellt. Trotz all diesen Versuchen ist die Zeit zwischen dem Auftreten der allerersten Symptome und dem Beginn der Behandlung oft erschreckend lang und somit die Zahl der prognostisch infausten Fälle sehr hoch.

Es spielen hierbei die Scheu der Patientinnen vor dem Arzt, Unachtsamkeit, Furcht vor der Schwere des Leidens und auch Fehldiagnosen eine Rolle.

Die Diagnose wird erstellt durch genaue Inspektion, Palpation und eventuelle Tumorexcision (nach neuer Lehre niemals Probeexcision, weil dadurch nur

ein Teil des jeweiligen Tumors erfaßt wird, der nicht unbedingt die malignen Zellen enthalten muß).

Der Versuch, eine Diagnose durch schonendere, nicht operative Methoden, zu erstellen, z. B. durch das Mammogramm, hat sich nicht durchgesetzt, ebenso wenig die Transillumination oder Diaphanoskopie, die Klose der tangentialen Röntgenaufnahme gegenüber für unterlegen hält.

Differentialdiagnostisch kommen in Frage:

1. die Mastopathia chronica cystica
 - a. Mastodynie
 - b. kleinknotige Adenomatose
 - c. grobknotige Adenofibrose
2. Pyogene Infektionen
3. Spezifische Infektionen
4. Cysten
5. Traumatische Fettnekrosen
6. Plasmazellen-Mastitis
7. Thrombosen der superficialen Venen der Brustwand
8. Hauttumoren, wie etwa Neurofibrome
9. Die blutende Mamma, ein sehr ernst zu nehmendes Krankheitsbild
Ungefähr 20 Prozent der nach Klose an dieser Erkrankung operierten Frauen hatten ein Carcinom

Die Therapie

Beim Betrachten der Geschichte der Medizin stellt man fest, daß das Mammacarcinom schon lange bekannt ist. Schon 2000 a. Chr. n. finden sich bei Ramajana Angaben darüber. Hippokrates (460—375 a. Chr. n.) beschreibt Knotenbildungen in der Brust, die nicht entzündlich sind und entarten können; eine Therapie gibt er jedoch nicht an.

Celsus berichtet bereits über eine Behandlung durch Brennen, Ätzen und sogar über eine Ausschneidung des Tumors.

Erst Galen (150) und Leonidas von Alexandrien (180 v. Chr.) empfehlen die radikale Behandlung mit Messer und Glüheisen. Von der Entfernung fest auf der Brustwand aufsitzender Tumoren raten sie ab und beschreiben Rezidive in solchen Fällen. Severinus von Salerno, der in der Renaissance lebte, unterscheidet zwischen benignen und malignen Geschwülsten in der Brust. Auch fordert er die Ausräumung der Axilla.

Unter dem Einfluß von Fabricius d'Aquapendente und Fabricius Hildaneus trat gegen Ende des 16. Jahrhunderts die operative Behandlung in den Vor-

dergrund. Die Achseldrüsen wurden mitentfernt, Gefäße wurden unterbunden. Die Wunden wurden nicht geschlossen, sondern der Heilung durch Granulationen überlassen.

Erst ungefähr 100 Jahre später kam die ovale Umschneidung der Mamma auf und man legte auf einen primären Verschuß der Wunde Wert (Pettit, Cheselden, Garengejot).

Pettit empfahl nicht nur die systematische Ausräumung der Axilla, sondern auch die Entfernung der Drüsen der Supra- und Infraclaviculargruben.

War diesen Methoden ein gewisser Erfolg auch nicht abzustreiten, so hielt man sich zur Zeit von Chopart, Desault, und Richter (um 1800) doch in der Regel noch an die medikamentöse Behandlung, z. B. spielen Arsenik und Schierling eine große Rolle.

Dieffenbach forderte die Operation, wollte jedoch Fälle mit Kachexie ausgeschlossen wissen. Diese behandelte er mit Jod und Lebertran. Er stellte auch als erster Knochenmetastasen fest und strebte danach, die Amputation und die Entfernung der Axillardrüsen von einer Operationswunde aus durchzuführen.

Heidenhein forderte die Entfernung der Pectoralisfascie und einer dünnen Muskelschicht des Pectoralis major. Rotter nun entfernte seit 1889 den Pectoralis in seinem sternalen Anteil in der ganzen Dicke, auch bei scheinbar leichten Fällen. War der claviculäre Anteil mit den erkrankten Infraclaviculärdrüsen verbacken, wurde der Pectoralis major und unter Umständen auch der Pectoralis minor, das Achselfett und die Achseldrüsen mit herausgenommen. Diese Operationsart blieb bis heute die Methode der Wahl. Variationen nach Gussenbauer (1883) und Halstedt (1884) mit Ausräumung der Supraclaviculärdrüsen nach Spaltung der Clavicula setzten sich nicht durch.

Schon in der Mitte des 19. Jahrhunderts begannen manche Chirurgen in Fällen, in denen sich die Wundränder nicht aneinander legen ließen, mit der plastischen Deckung des Defektes. Heute wird gefordert, daß auf die Möglichkeit einer primären Hautnaht keine Rücksicht genommen werden dürfe. Die Excision muß so weit erfolgen, daß keine Krebszellennester in der Haut zurückbleiben. Schloffer und seine Schule fordern eine so weite Umschneidung, daß regelmäßig ein bis zu 2 handtellergroßer Defekt plastisch zu decken bleibt.

Schwaiger hält die Ablatio mammae für angezeigt bei allen Fällen des Stadiums I und II, aber auch im Stadium III, wenn sich der Eingriff mit „einiger Aussicht auf örtliche Radikalität technisch noch durchführen läßt, wenn wir uns auch bewußt sind, daß ein solcher Eingriff von vornherein nur noch einen begrenzten palliativen Wert und Charakter hat.“ Schönbauer mit 91,4 Prozent Radikaleingriffen und Wankel mit 90 bis 95 Prozent vertritt die gleiche Ansicht. Eine Ausweitung der Operation unter Einbeziehung

der Supraclaviculardrüsen, der Exstirpation des Lymphstranges und der Mammaria-Drüsen wird von der Mehrzahl der Autoren abgelehnt.

Ein ganz neues Moment in die Therapie der Mamma-Carcinome brachte 1895 die Entdeckung der Röntgenstrahlen. Sie brachten eine Spaltung der Behandlungsmethode, die bis dahin allein in der Hand des Chirurgen lag.

Die Strahlen wurden am Anfang nur zur Schmerzlinderung verwandt. Aber schon 1902 beschrieben v. Bergmann, Holzkecht und Kienböck die Wirkung der Röntgenstrahlen in die Tiefe. 1912 empfahlen v. Mikulicz und Wittig erstmals die Bestrahlung der inoperablen Fälle, zugleich mit Bergonie und Pfahler. Langsam setzte sich diese Therapie durch. 1914 forderten Kröning und Kraus, daß alle Mammacarcinome nicht mehr operiert, sondern bestrahlt werden sollten.

1915 forderten Tuffier und Hart die systematische Nachbestrahlung, jedoch erst Seitz und Wintz legten 1917 die exakte Messung der Röntgenstrahlen fest und bestimmten die notwendige Dosis (Carcinom-Dosis).

Seit jener Zeit ist die Behandlung des Brustkrebses mit Röntgenstrahlen allgemein anerkannt.

Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Tumor wird wie folgt beschrieben: (zit. nach Marquardt, Basel 1949)

1. Primäreffekt
2. Sekundäreffekt

Der Primäreffekt beruht auf einer Verlangsamung der Ablaufgeschwindigkeit der Zellteilung, Änderung der Oberflächenbeschaffenheit der Chromosomen und Chromatiden (Fragmentation derselben), ferner in Anomalien des Spindelmechanismus. Das Schicksal der Zellen ist entweder die Überwindung des Insultes oder ihrer Degeneration.

Der Sekundäreffekt hat strukturelle Veränderungen der Chromosomen, chromosomale oder chromatide Brüche zur Folge. Durch Wiedervereinigung erfolgt Restitution. Je nach dem Schicksal der Restitution oder Fragmentation unterscheidet man 3 Gruppen:

1. Teilweise oder totale nichtlebensfähige Restitution
2. Chromosomenmutationen
3. Restitution zum Ausgangspunkt

Vieten beschreibt, daß das Ausmaß, in dem ein Carcinom von Röntgenstrahlen zerstört wird, in erster Linie von der verabreichten Dosis abhängt. Histologische Untersuchungen bestrahlter Mamma-Carcinome hätten gezeigt, daß mit ausreichender Strahlenmenge eine völlige Vernichtung der Geschwulst erreicht werden könne und manchmal kein Carcinomgewebe mehr nachzuweisen sei. In einem großen Teil der Fälle seien aber, selbst bei einer Steigerung der Strahlendosis bis an die Grenzen des therapeutisch Möglichen, später noch Tumorzellen nachzuweisen. Metastasen sind in der Regel weni-

ger strahlenempfindlich als der Primärtumor, deshalb ist die Wahrscheinlichkeit einer völligen Vernichtung der Lymphknotenmetastasen beim Brustkrebs recht gering (Vieten).

Gestützt auf die Erfolge mit den Strahlen forderten nun Keynes, McWhirter, Handley, Anderson u. a. auf eine radikale Operation zu verzichten und nur die einfache Mastektomie durchzuführen mit anschließender intensiver Strahlenbehandlung. Eine Statistik von Wanke zeigt, daß die Ergebnisse wesentlich schlechter sind als bei der geübten Radikalooperation.

Eine kleine Gruppe amerikanischer Autoren forderte in letzter Zeit, die Bestrahlung ganz wegzulassen und nur möglichst radikal zu operieren, da in der Mehrzahl von bestrahlten Tumorgeweben noch Krebszellen zu finden seien. (Haagensen, Staut, Lenz, Taylor, Orr.)

Unter Führung von Baclesse wird als alleinige Therapie die Bestrahlung vorgeschlagen. Begründet wird dies mit ästhetischen und psychischen Gesichtspunkten. Trotz der von Baclesse applizierten hohen Tumordosis kann bei einer ausgedehnten Geschwulst niemals mit dem Verschwinden aller Tumorzellen gerechnet werden (Lenz, Vieten, Wanke).

Die heute allgemein gebräuchliche Vorbestrahlung empfahl als erster Wetterer 1908. 1921 wurde diese Methode durch die Empfehlung von Schmieden und Wintz Allgemeingut, da sie sagten, daß „durch die Inaktivierung der Carcinomzellen die Operationsaussichten wesentlich erhöht würden und mancher inoperabel Kranke operabel gemacht würde“.

Betrachtet man die Methoden der Bestrahlung, so finden sich große Unterschiede, die sich sowohl auf die Dosierung als auch auf den Zeitraum erstrecken.

In der Frage der Dosierung gibt es zwei Möglichkeiten:

1. die einmalige Applikation der Tumordosis (Einzeitbestrahlung) (Seitz, Wintz)
2. die protrahierte, fraktionierte Bestrahlung (Webster, Christie, Kohler u. a.). Kohler gibt bei einer Bestrahlungsdauer von mindestens 21 Tagen insgesamt 3700 bis 5000 r.

Auf die Bestrahlung sollte ein längeres bestrahlungsfreies Intervall folgen, bevor die Operation durchgeführt wird. Die Autoren sind sich auch hierin nicht einig.

Schinz-Zuppinger operieren nach Abklingen der Hautreaktion, Wintz und Stenger nach 8 bis 10 Tagen, Nahmacher nach 14 Tagen.

Holfelder empfiehlt 3 Wochen zu warten und Kohler verlangt eine Wartezeit von 2 bis 3 Monaten.

Histologisch bietet sich nach der Vorbestrahlung folgendes Bild:

Die Cutis zeigt Rundzelleninfiltrate und die Epidermis Pigmentvermehrung der Basalzellen, die Epithelzellen werden kleiner und die Kerne unregelmäßig, die elastischen Fasern zeigen nicht mehr das normale Bild und das Bindegewebe wuchert, außerdem konnten Protoplasmaschädigungen in Form von Vacuolen, Schrumpfung und Hyalinisierungen nachgewiesen werden. Die Haut ist trocken und wenig elastisch, die Muskulatur „zundrig“, die Präparation durch die Fibrose des Fettpolsters und Narbenbildungen so erschwert, daß oft scharf präpariert werden muß. (Stenger, Fehr, Ganz.) Aus all diesen Gründen ist die Arbeit des Operateurs beim präoperativ bestrahlten Mamma-Carcinom wesentlich erschwert. Nach W i n t z ist der Vorzug der Vorbestrahlung so groß — Vermeidung der Aussaat der Carcinomzellen während des Eingriffs — daß der „kleine Nachteil“ der erschweren Operationstechnik nicht ins Gewicht fällt.

Die postoperative Bestrahlung hat sich von Anfang an viel schneller und einheitlicher durchgesetzt, nachdem sie 1915 von Tuffier und Harat empfohlen wurde. Verschiedener Meinung sind auch hier die Autoren über Zeitpunkt und Dosierung.

An unserer Klinik ist folgender Bestrahlungsmodus üblich:

1. Nachbestrahlung

Frühestens 3 Wochen nach der Operation bzw. wenn die Wunde ganz verheilt ist, wird mit der Nachbestrahlung angefangen. Vorher kann, wenn die Wunde sehr lange sezerniert, mit der Bestrahlung der Axilla und der Supraclaviculargrube begonnen werden.

Die Thoraxwand wird von zwei flankierend angesetzten Zangenfeldern bestrahlt, die auf den ehemaligen Tumorherd zentriert sind und dort das Dosismaximum aufweisen.

Das mediale Zangenfeld wird etwa in die Höhe des Brustbeins, das laterale in Höhe der hinteren Axillarlinie angesetzt, da so eine optimale Erfassung der intercostalen Lymphbahnen gewährleistet ist. Dies steht im Einklang mit der pathologisch-anatomischen Angabe, daß sich Geschwulstzellen meist nur bis zur mittleren Axillarlinie in den intercostalen Lymphbahnen nachweisen lassen. Nach neueren Angaben erfolgt vor allem bei Tumoren im medialen, oberen Quadranten der Lymphabfluß partiell transthorakal über die retrosternalen Lymphwege. So legen wir besonderen Wert auf ein tangential zum Sternum von der contralateralen Seite etwa in der Medioclaviculärlinie angesetztes Feld. Zusätzlich wird noch die Axilla und die Supraclaviculargrube angegangen.

Retrosternale Lymphknoten-Metastasen werden angegeben:

Autor	Fälle	Stadium	Befall in %
Handley	97	I u. II	33
		II	46
		I	11
Wanke	318	I u. II	26
	120	I	11
Margottini u. Bucalosi	110	I u. II	23
	26	II	34
	43	I	5
Dahl-Iwersen	100	I u. II	17

Die einzelnen Felder werden bis zu einer Oberflächendosis von ca. 3000 r belastet. Die Einzelfractionen betragen 200 r O, so daß die Gesamtdauer der Behandlung bei täglicher Bestrahlung von 3 Feldern ca. 4 Wochen dauert.

2. Vorbestrahlung

Die Feldeinteilung ist analog der Nachbestrahlung, auch bezüglich der Fraktionierung und der Einzeldosen. Die einzelnen Felder werden bis zu einer Oberflächendosis von 2000 r bestrahlt. Am Tumor selbst dürfte die effektive Herddosis durch die Überschneidung der beiden Flankierungsfelder (gegebenenfalls wird noch ein konzentrisch auf den Herd gerichtetes, von caudal und cranial einstrahlendes Feld angesetzt) je nach den individuellen Gegebenheiten ca. 3000 r betragen. Damit ist zwar keine völlige Zerstörung der Tumorzellen gewährleistet, jedoch zu mindest eine weitgehende Devitalisierung anzunehmen. Die Dauer der Bestrahlung beläuft sich auf ungefähr 3 Wochen bei täglicher Behandlung von 3 Feldern.

Ergebnisse im Städtischen Krankenhaus rechts der Isar München 1950 bis 1957

In den Jahren 1950 bis 1957 wurden an unserer Klinik insgesamt 108 Frauen mit Mammacarcinom behandelt. Und zwar:

1950:	12 Fälle	1954:	13 Fälle
1951:	16 Fälle	1955:	13 Fälle
1952:	14 Fälle	1956:	12 Fälle
1953:	13 Fälle	1957:	15 Fälle

Das Durchschnittsalter der Frauen bei der Erkrankung betrug 60.1 Jahre, die Älteste war 85 Jahre, die Jüngste 35 Jahre alt.

Das Alter der Frauen verteilt sich folgendermaßen:

Jahre:	—25	26—30	31—35	36—40	41—45	46—50	51—55
Anzahl:	—	—	3	5	8	8	12

Jahre:	56—60	61—65	66—70	71—75	76—80	über 80
Anzahl:	16	12	18	5	12	9

Der Befall der Seiten war annähernd gleich. Die rechte Mamma war 49 Mal, die linke 59 Mal befallen. Doppelseitig erkrankt waren 3 Patientinnen.

Wie auch in anderen Statistiken erwähnt, steht der Scirrhus als histologische Form an der Spitze. Bei den histologischen Ergebnissen kann ich nur von 77 Fällen berichten, von den restlichen 31 fehlen die Unterlagen.

Es waren erkrankt an:

Scirrhus:	29 Patientinnen = 32,4 %
Plattenepithel-Ca:	9 Patientinnen = 11,7 %
Adeno-Ca:	18 Patientinnen = 23,3 %
Ca-solidum:	16 Patientinnen = 20,8 %
Schleimbildendes Ca:	6 Patientinnen = 8,0 %
Anaplastisches Ca:	1 Patientin = 1,3 %
Milchganges-Ca:	2 Patientinnen = 2,6 %

Nun spielt für die Ergebnisse ja eine wesentliche Rolle, in welchem Stadium der Erkrankung die Frauen in unsere Behandlung kamen. Dies ist bei 71 Fällen feststellbar. Es handelt sich bei:

19 Patientinnen um das Stadium Steintal I
26 Patientinnen um das Stadium Steintal II
14 Patientinnen um das Stadium Steintal III
12 Patientinnen um das Stadium Steintal IV (inop.)

Von unseren 108 Fällen sind 36 Patientinnen nicht mehr erreichbar, es ist unbekannt, ob sie noch leben oder schon gestorben sind. In dieser Zahl sind auch die Fälle enthalten, bei denen als Todesursache das Carcinom nicht sicher feststeht, so daß sie für die Statistik nicht verwertbar sind.

Es kommen also für unsere Statistik 72 Fälle in Betracht. Von 40 Patientinnen ist uns bekannt, daß sie an den Folgen ihres Carcinomleidens gestorben sind, das sind 55,5 % der für die Statistik zur Verfügung stehenden Fälle (1950 bis 1957). Die Überlebensdauer rechnen wir vom Operationstermin an:

Nach 1 Jahr waren noch am Leben und recidivfrei: 9 Pat. = 12,5 %
 nach 2 Jahren waren noch am Leben und recidivfrei: 6 Pat. = 8,6 %
 nach 3 Jahren waren noch am Leben und recidivfrei: 6 Pat. = 8,6 %
 nach 4 Jahren waren noch am Leben und recidivfrei: 3 Pat. = 4,1 %
 nach 5 Jahren waren noch am Leben und recidivfrei: 8 Pat. = 11,1 %
 Es überleben also insgesamt 32 Frauen, d. s. 44,4 %.

Die histologischen Ergebnisse bei den noch lebenden Frauen waren wie folgt:

Plattenepithel-Ca:	4 Fälle
Adeno-Ca:	11 Fälle
Ca-solidum:	5 Fälle
Scirrhus:	8 Fälle
Schleimbildendes Ca:	2 Fälle
Milchgangs-Ca:	1 Fall

Von den 9 Patientinnen, die nach 1 Jahr noch am Leben und rezidivfrei waren, wurden

- 3 vorbestrahlt, operiert und nachbestrahlt
- 1 vorbestrahlt, operiert
- 5 operiert und nachbestrahlt.

Von den 6 nach 2 Jahren recidivfrei Lebenden wurden alle

- 6 operiert und nachbestrahlt.

Von den nach 3 Jahren Überlebenden, insgesamt 6, wurden

- 1 vorbestrahlt, operiert
- 4 operiert und nachbestrahlt
- 1 nur operiert.

Die nach 4 Jahren überlebenden 4 Patientinnen wurden alle operiert und nachbestrahlt.

Von den 8 Patientinnen, die nach 5 und mehr Jahren noch am Leben waren und ohne Rezidiv wurden

- 1 vorbestrahlt, operiert und nachbestrahlt
- 1 vorbestrahlt, operiert
- 4 operiert und nachbestrahlt
- 2 nur operiert.

Bei den 32 überlebenden Patientinnen wurden also

- 4 vorbestrahlt, operiert und nachbestrahlt = 12,5 %
- 3 vorbestrahlt, operiert = 9,3 %
- 23 operiert und nachbestrahlt = 71,7 %
- 3 nur operiert. = 9,3 %

Von allen 108 bei uns behandelten Frauen wurden:

6	vorbestrahlt, operiert und nachbestrahlt	= 5,5 %
5	vorbestrahlt und operiert	= 4,6 %
65	operiert und nachbestrahlt	= 61,1 %
15	nur operiert	= 13,4 %
9	nur bestrahlt	= 8,3 %
9	moribund eingeliefert und nicht behandelt:	8,3 %

Von den 6 Frauen, die vorbestrahlt, operiert und nachbestrahlt wurden, überlebten 4 Patientinnen = **67,7 %**

Von 5 Frauen, die vorbestrahlt und operiert wurden, leben 3 = 60,0 %

Von 65 Frauen, die operiert und nachbestrahlt wurden, leben 23 = 34,4 %

Von 15 Frauen, die nur operiert wurden, leben 2 = 13,3 %

Von 9 Frauen, die nur bestrahlt wurden, lebt keine mehr.

So ergibt sich auch bei uns, wie in mehreren Statistiken anderer Autoren, daß die Behandlung der Wahl aus Vorbestrahlung, Operation und Nachbestrahlung besteht, bei der wir eine Überlebenszahl von 67,7 % festgestellt haben.

Neuere Erkenntnisse in der Behandlung des Mamma-Carcinoms

Erfolge durch neue Behandlungsmethoden können bekanntlich nach dem Ablauf von 5 Jahren festgestellt werden. Außerdem werden die Zahlen erst bei einer entsprechenden Menge von behandelten Patienten in der Statistik verwertbar. Von Erfolgen kann nur gesprochen werden, wenn eine Therapie in einem Hause konsequent und einheitlich durchgeführt wird.

Unsere Klinik richtet sich weitgehend nach dem von der 1. Chirurg. Univ.-Klinik in Wien aufgestellten Behandlungsschema.

Als erstes ist eine genaue Untersuchung der erkrankten Patientin durchzuführen. Inspektion hinsichtlich Größe, Form, Symmetrie, Oberfläche, Beschaffenheit der Areolen und Mammillen. Bei herabhängendem Arm Palpation der Axilla nach Drüsen. Palpation der Mamma, wobei auf eventuell ausdrückbares Sekret zu achten ist — dies ist aber nicht unbedingt ein Anzeichen für ein Malignom, ebensowenig wie eine eingezogene Mammille, die auch durch Schrumpfung und Fibrose bei einer Mastopathie entstehen kann.

Ein sicheres Zeichen ist wohl die Einziehung der Haut über einem Knoten in der Brust. Bei progredienten Krankheitsbildern mangelnde Verschieblichkeit auf der Unterlage, Hautinfiltrationen und — Ulcerationen.

Die in Wien geforderte Probeexcision zur eventuellen Sicherung der Diagnose halten wir nur in besonderen Fällen für indiziert, da eine Streuung durch die eröffneten Lymphbahnen sehr leicht möglich ist. Wir bevorzugen einen intraoperativen Schnellschnitt und schließen daran die Ablatio sofort an, wenn dieser ein Ca ergibt, auch wenn die Patientin noch nicht vorbestrahlt ist. In diagnostisch klaren Fällen wird eine Röntgenvorbestrahlung durchgeführt, die ungefähr 3 bis 4 Wochen dauert und eine gleichlange Zeit vergeht, bis die Haut sich so weit erholt hat, daß eine Operation vorgenommen werden kann. Ebenso folgt nach Abheilen der Operationswunde eine ausreichende Rö-Nachbestrahlung.

Eine grundsätzliche Bedeutung wird heute dem Einfluß des Hormonhaushaltes auf das Krebswachstum zuerkannt.

Das Ziel einer Hormontherapie (von Loeser und Ulrich 1939 vorgeschlagen), die im Gegensatz zur lokalen Operations- und Röntgentherapie eine allgemeine Behandlung darstellt, ist im engeren Sinne die Ausschaltung der oestrogenen Hormone, deren organo- — oder hier besser — mammotrope Proliferationswirkung eine von mehreren Voraussetzungen für die Carcinomanifestierung ist (Lacassagne, Butenandt, Druckerey). Durch Wegfall dieses Proliferationsreizes ist eine hemmende Wirkung auf das Geschwulstwachstum zu erreichen. Heilungen sind jedoch nicht möglich.

Es gibt nun mehrere Methoden, diese Ausschaltung zu erreichen. Erstens durch Behandlung mit gegengeschlechtlichen Hormonen, zweitens durch Röntgenkastration und drittens durch operative Kastration.

Die Behandlung mit männlichem Hormon stellt in gewissem Sinn eine chemische Kastration dar. Für den Wirkungsmechanismus ist sicher die Blockade des Hypophysenvorderlappens (starker Abfall des gonadotropen Hormons, „Pseudohypophysektomie“ nach Segaloff) von wesentlicher Bedeutung. Die Testosteronbehandlung ist indiziert bei allen Frauen mit einer weiblichen Hormonausgangslage, die durch cytologische Untersuchungen des Scheidenabstrichs und die Bestimmung der Ausscheidung der 17-Ketosteride exakt festgelegt werden kann (Schmid-Ueberreiter).

Bei dem Scheidenabstrich wird die Methode von Papanikolau angewandt. Diese Methode, die sich in der Gynäkologie als Krebsdiagnostikum nicht einheitlich durchgesetzt hat, ermöglicht hier eine exakte Feststellung, ob bei den Frauen eine oestrogene Aktivität besteht oder nicht. Ist diese vorhanden, dann findet man viele sogenannte Superficialzellen, das sind große Zellen mit einem pyknotischen Zellkern. Im Senium dagegen finden sich meist Basalzellen, die klein sind, aber einen großen Kern haben. Diese Feststellungen sind von großer Bedeutung bei Frauen, die vor kurzem in die Menopause eingetreten sind. Je nachdem, was der Scheidenabstrich ergibt, wird hier noch eine Röntgenkastration vorgenommen oder nicht.

Wir geben nun unseren Patientinnen, und zwar allen ohne Ausnahme, dreimal wöchentlich 50 mg Testoviron bis zur Gesamtdosis von 1000 mg. Auch empfiehlt es sich, diese Therapie nicht abrupt zu beenden, sondern sich am Ende der Behandlung mit abfallenden Dosen auszuschleichen.

Allen noch menstruierenden Frauen empfehlen wir eine operative Kastration. Die Ovariectomie, die bereits 1889 von Schinzinger und später von englischen Chirurgen (Lett u. a.) durchgeführt wurde, begünstigt die Testovironwirkung (Wanke). Mehrere Autoren weisen Metastasen in den entfernten Ovarien nach (Sicard, Schütz, Berkman, K. H. Bauer).

Die Statistiken in der Literatur sprechen eindeutig zu Gunsten der Ovariectomie, obwohl es, besonders bei jüngeren Frauen, ein bedeutender Eingriff ist. Siegert, Horsley, Goldsteyn berichten von wesentlich höheren durchschnittlichen Überlebenszeiten und einer größeren 5-Jahresquote. —

Die Wiener Universitätsklinik weist in einer Arbeit von Ueberreiter auf folgende Ergebnisse hin:

Bei 205 Patientinnen von 1941 bis 1951 mit Mamma-Ca lebten z. Zt. dieser Statistik 101 Frauen, gestorben waren 104. 16 Frauen mit Eierstocksfunktion blieben am Leben, dagegen 85 ohne Eierstocksfunktion. Es starben nur 19 Frauen ohne Eierstocksfunktion, aber 85 mit Eierstocksfunktion.

Eine neuere Erhebung aus derselben Klinik zeigt die Erfolge bei Ovariectomierten:

Von 45 prophylaktisch ovariectomierten Patientinnen (man beschränkte sich auf Steintal I und II, da beim Stadium III die Ovariectomie den Krankheitsverlauf bestenfalls verlangsamen kann) starben im ersten postoperativen Jahr keine, im zweiten eine Patientin. Im Vergleich dazu wurden von 63, z. Zt. der Ablatio noch menstruierenden Frauen, bei denen keine Ovariectomie durchgeführt worden war, im ersten Jahr 24, im zweiten 13 Frauen verloren.

Bei glandulär beeinflussbaren Carcinomen wie z. B. Prostata- und Mammacarcinom hat sich die Ausschaltung der Hypophyse, besonders bei Patienten mit Knochenmetastasen, die über starke Schmerzen klagen, stark kachektisch sind und sich schlecht fühlen, bewährt.

Da die von Tönnies geforderte operative Hypophysektomie durch große Mortalität belastet ist, hat man andere gefahrlosere Wege versucht, um die Hypophyse auszuschalten (K. H. Bauer). Die heute auch an unserer Klinik geübte Methode ist die Ausschaltung der Hypophyse durch Implantation von radioaktivem Gold. K. H. Bauer gibt an, daß er diese Art der Hypophysenausschaltung bei 21 Patientinnen, die an Brustkrebs erkrankt waren, ohne Todesfall angewendet hat, wobei die Erfolge „zufriedenstellend“ gewesen seien.

Pathologisch-anatomische Untersuchungen an der Heidelberger Klinik ergaben eine Zerstörung der Hypophyse nach 17 Tagen.

Bei uns werden 2 oder 3 Gold-Seats von 2 mm Länge und 0,8 mm Durchmesser verwendet, die eine Aktivität von 10 Milli-Curie pro Seat aufweisen. Der Eingriff wird relativ gut vertragen, eine Blutzuckerkontrolle in den ersten Tagen ist jedoch erforderlich. Technisch gehen wir wie folgt vor:

Oberhalb des inneren Augenwinkels gehen wir mit einem Trokart transtemporal unter Durchleuchtungskontrolle in die Hypophyse ein. Bei einer Halbwertszeit von 2,66 Tagen nimmt die Strahlungsintensität des Radiogoldes rasch ab.

Wir konnten mehrfach eine erhebliche subjektive Besserung bei der Hälfte der so behandelten Patienten (im Ganzen implantierten wir bei 10 Patienten) beobachten. Die Besserung trat 2 bis 3 Tage nach dem Eingriff auf, teilweise konnte sogar auch auf die Verabreichung von Opiaten verzichtet werden, die vorher laufend gegeben wurden. Der Appetit der Patienten nahm zu und das Wohlbefinden steigerte sich erheblich.

Die von Huggins geforderte Ausschaltung der Nebennierenrinde, d. h. eine beidseitige totale, operative Entfernung der Nebenniere, führen wir nicht durch.

Die Wirkung der Cytostatika und ihre Anwendung bei krebserkrankten Patienten ist noch nicht sehr weit entwickelt. Die Cytostatika sind exogene Zellgifte, welche die Carcinomzellen abtöten oder ihre Vermehrung hemmen sollen; dabei ist aber zu beachten, daß sie natürlich auch die Entwicklung der übrigen Körperzellen behindern.

Eine besondere Rolle in der langen Reihe der Cytostatika spielen die Mitosegifte, an erster Stelle das Colchicin, dem aber klinisch kleine Bedeutung mehr zukommt (Heilmeyer). Mehr Beachtung schenkt man heute den Colchicin-Derivaten, unter ihnen vor allem dem Kombinationspräparat A-Blastomase der Fa. Mannstörfer. Es besteht aus 3 Teilen:

1. einer colloidalen Goldsollösung in Form einer Auriverbindung, die nicht toxisch ist,
2. biogenen Aminen von Thyrominderivaten,
3. Cycloheptan-Derivaten, deren Ausgangssubstanz das Colchicin ist.

An unserer Klinik wird dieses Präparat seit einiger Zeit verwendet.

Die 3 Lösungen in den sogenannten Alpha-, Beta-, Gamma-Ampullen werden kurz vor der Injektion gemischt und subcutan injiziert. Die Applikation beginnt mit 0,5 ccm und kann bis 2 ccm Tagesdosis gesteigert werden. Im Ganzen sollen ca. 40 Injektionen für eine Serie nötig sein. Es treten keine toxischen Nebenerscheinungen auf, vor allem keine Leuko- oder Thrombo-pressorischen Wirkungen.

Wir verwandten dieses Präparat bisher bei 3 an Mamma-Carcinom erkrankten Frauen, über ein Ergebnis ist noch keine Aussage möglich.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde über die Entwicklung der Diagnose und Therapie des Mamma-Carcinoms und über die Ergebnisse der Behandlung an unserer Klinik in den Jahren 1950 bis 1957 berichtet.

Nach unseren Erfahrungen behandeln wir die an Brustkrebs erkrankten Frauen heute nach folgendem Schema:

Nach genauen Untersuchungen werden die Patientinnen einer eingehenden Vorbestrahlung zugeführt, die ungefähr 3 Wochen dauert. Sobald sich die Haut von den Strahlen erholt hat, führen wir eine Totalamputation der Mamma mit Ausräumung der Axilla nach der Methode von R o t t e r durch. Wenn die Operationswunde verheilt ist, frühestens 3 Wochen nach der Operation, beginnen wir mit der Nachbestrahlung, die bei täglicher Applikation ca. 4 Wochen dauert.

Während der gesamten Behandlungsdauer geben wir wöchentlich 3mal 50 mg Testoviron bis zu einer Gesamtdosis von 1000 mg. Bei noch menstruierenden Frauen empfehlen wir die Ovariectomie oder, falls diese aus irgendeinem Grunde nicht durchzuführen ist, eine Röntgenkastration; ebenso bei Frauen kurz nach der Menopause, bei denen wir durch die Untersuchung einen Scheidenabstrich (Methode nach Papanikolau) eine weibliche Hormonausgangslage festgestellt haben.

Sind bereits Knochenmetastasen vorhanden, führen wir eine Implantation von Radio-Gold in die Hypophyse durch.

Seit kurzer Zeit verwenden wir das Cytostatikum A-Blastomase in einer Dosierung von 0,5 ccm bis 2 ccm täglich über 40 Tage.

Von besonderer Bedeutung erscheint uns eine ausgedehnte und regelmäßige Überwachung der Frauen, wenn sie aus der stationären Behandlung entlassen wurden. Wir richteten hierfür Sprechstunden ein und die Patientinnen wurden angehalten, jedes halbe Jahr zur Untersuchung zu erscheinen. Somit sind eventuelle Rezidive und Metastasen frühzeitig zu diagnostizieren und einer geeigneten Behandlung zuzuführen.

Literaturverzeichnis

1. A d a i r, Zbl. Radiol. 23 (1936): 694 Ref.; Zbl Radiol. 13 (1942): 624 Ref.
2. A n d e r s o n, New Zealand Med. j. 54 (1955) 195
3. B a c l e s s e, Amer. J. Roentgeol. 1949: 136
4. B a u e r K. H., Das Krebsproblem, Berlin 1949
5. B a u e r K. H., Rev. med. Suisse rom 76, 320—324 (1956)
6. B a u m g a r t n e r, Zbl. Radiol. 10: 114, Ref.

7. Berkmann, Semaine Hop. 28, 2417 (1952)
8. Berven, Übersetzung von E. Pulvermacher in Strahlenther. 83, 413 (1905)
9. Bucalosi, Zit. n. Berven
10. Butenandt, Dtsch. Med. Wchschr. 1950, 5
11. Claypon, Reports on public. health and med. subjects. London 1924 und 1926, No. 28 und 32
12. Christie, Strahlenther. 57 (1936): 3
13. Dahl-Iwersen, 25 Meeting of the Northern surgical Assoc. Kopenhagen 1951
14. Fehr u. Gans, Zbl. f. Radiol. Bd. 255, 515 (1937)
15. Gans, Strahlenther. 57 (1936): 413
16. Goldsteyn, Osteurop. Inst. Berlin, Heft 11, (1953)
17. Haagensen, Amer. J. Roentgenol. 1949: 320
18. Haagensen u. Stout, Ann. Surg. 1943: 118; J. Amer. Med. Assoc. 138 (1948), 195 und 279; Amer. J. Roentgenol. 62 (1949), 328; Ann. Surg. 134 (1951) 151
19. Handley, Lancet 1947, 253—276; Brit. J. Anc. 1, 1957, 15
20. Heidenhein, Zbl. Chir. 16, 53, (1889); Verh. dtsch. Ges. Chir. (1889)
21. Holfelder, Strahlenther. 26 (1926): 667; Die Röntgentherapie, Leipzig 1938
22. Horsley, Ann. Surg. 125, 703—717 (1947)
23. Jelkmann, Promotionsarbeit, Berlin (1945)
24. Kehrt, Promotionsarbeit, Berlin (1951)
25. Kohler, Strahlenther. 74 (1944): 240; Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. 279 (1954): 105
26. Klose, Onkologentagung Berlin 1949
27. Lacassagne, Zit. n. K. H. Bauer
28. Lenz, Amer. J. Roentgenol. 1949: 349
29. Loeser-Ulrich, Ärztl. Prax. 2, 3 (1950)
30. Margottini, Acta univ. internat. contr. cancer 8, 176 (1952)
31. Marquart, Basel 1949
32. Mc-Whriter, Amer. J. Roentgenol. (1949): 345; 62, 335 (1949)
33. Orr, Surg. etc. 90, 413 (1950)
34. Pettit, Zbl. Radiol. 6: 381 Ref.
35. Rotter, Berl. Klin. Wchschr. (1886)
36. Segaloff, Cancer (N.Y.) 4, 319 (1951)
37. Segaloff, Gordon, Horwith, Cancer (N.Y.) 5, 271 (1952)
38. Sicard, Presse med. (1948), 606
39. Siegert, Strahlenther. 87, 62 (1952)
40. Schammel, Promotionsarbeit Berlin (1952)
41. Schintz-Stenger, Strahlenther. 46, 46 (1933)
42. Schintz, Strahlenther. 47 (1933): 7; — 59 (1937): 291; Strahlenther. 63 (1938): 268
43. Schinzinger, Verh. dtsch. Ges. Chir. 18, 28 (1889)
44. Schmieden, „Carcinom“, 10 Vorträge, herausgegeben von Kolle, S. 110
45. Schmid-Ueberreiter, Arch. f. Chir. klin., 272, 359 (1952)
46. Schönbauer, Paracelsus Fasc. II, (1949) Wien
Klin. Wchschr. 2: (1949) Wien. med. Wchschr. (1949): 355
47. Schwaiger, Deutsche med. Wchschr. No. 14 (1958)
48. Taylor, New England J. med (1933): 215; New England J. med. (1936): 215; New England J. med. (1940): 222; New England J. med. (1947): 237
49. Tönnis, Angegeb. n. Loew, Münchn. med. Wchschr. 1953
50. Vieten, Deutsche med. Wchschr. (1958) No. 14
51. Wanke, Deutsche med. Wchschr. (1955) No. 18
52. Windeyer, Amer. J. Roentgenol. 62, (345—354), 1949
53. Wintz, Strahlenther. 59 (1937): 365; 69 (1941): 3

Lebenslauf

Am 11. Juli 1931 wurde ich als Tochter des Universitätsprofessors Dr. Melchior Westhues und seiner Ehefrau Dr. Minni, geb. Will, in München geboren.

Von 1938 bis 1942 besuchte ich 4 Klassen der Volksschule an der Haimhauserstraße und bestand im Sommer 1942 die Aufnahmeprüfung in das Maximilians-Gymnasium in München. Dieses besuchte ich, von kurzen Unterbrechungen durch den Krieg abgesehen, 9 Jahre lang und bestand im Juni 1951 die Reifeprüfung.

Mein Studium der Medizin begann ich im Wintersemester 1951/52 an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München. Nach dem Sommersemester 1953 unterzog ich mich hier der ärztlichen Vorprüfung. Das Wintersemester 1953/54 und das Sommersemester 1954 studierte ich an der Universität Innsbruck. Zum Wintersemester 1954/55 kehrte ich nach München zurück und bestand hier nach 10semestrigem Studium mein Staatsexamen.

Zum Schluß sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. E. K. Frey für die freundliche Übernahme des Korreferates zu danken.

Herrn Professor Dr. Georg Maurer danke ich für die Überlassung des Themas und die mir jederzeit gewährte Beratung und Unterstützung.



